临床研究

影响大动脉粥样硬化性脑梗死复发的危险因素

戴颖仪[1,2],黄志新[2],刘新通[1,2],王启章[3]

[1]南方医科大学,广东 广州 510515;[2]广东省第二人民医院神经内科,广东 广州 510317;[3]广州医科大学附属深圳沙井医院,广东 深圳 518104

摘要:目的 研究首发大动脉粥样硬化性脑梗死患者复发的危险因素。**方法** 连续入组在神经内科就诊的首发缺血性卒中患者,并经CTA或MRA证实为大动脉粥样硬化性脑梗死。所有入组患者进行1年随访,根据随访期间是否复发脑梗死分为缺血性卒中复发组和非复发组,比较两组患者的临床资料,并通过单因素方差分析、Cox回归模型确定复发性缺血性卒中的独立预测因素。**结果** 256例符合纳入标准,全部病例完成随访,30例(11.7%)随访期间发生缺血性脑血管事件。单因素方差分析显示,复发组与非复发组在饮酒习惯(P=0.028)、吸烟(P=0.007)、高密度脂蛋白胆固醇(P=0.045)、缺血性心脏病(P=0.002)、抗高血压药物(P=0.036)和他汀类药物(P=0.016)使用方面的差异有统计学意义。Cox回归分析显示不规则使用他汀类药物(HR=0.410,P=0.043)、吸烟(HR=2.253,P=0.043)、高密度脂蛋白胆固醇(HR=0.327,P=0.029)、缺血性心脏病(HR=8.566,P<0.001)与缺血性脑卒中复发相关。**结论** 不规则使用他汀类药物、低高密度脂蛋白水平、吸烟和既往有冠心病患者缺血性卒中复发风险较高。

关键词:脑梗死;卒中复发;危险因素

Risk factors for recurrence of large atherosclerotic cerebral infarction

DAI Yingyi[1,2], HUANG Zhixin[2], LIU Xintong[1,2], WANG Qizhang[3]

[1]Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; [2]Department of Neurology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China; [3]Shenzhen Shajing Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Shenzhen 518104, China

Abstract: Objective To explore the risk factors for recurrence of large atherosclerotic cerebral infarction in first-episode patients. **Methods** The consecutive patients with acute cerebral infarction diagnosed in the Department of Neurology were screened for large atherosclerotic cerebral infarction by CTA/MRA examination, and all the confirmed patients were followed up for 1 year. The patients were divided into recurrent ischemic stroke group and non-recurrent group according to occurrence of cerebrovascular events during the follow-up. **Results** A total of 256 eligible patients were included in this study, and all of them completed the follow-up. During the 1-year follow-up, 30 (11.7%) patients had ischemic cerebrovascular stroke events. Univariate analysis showed significant differences in alcohol drinking (P=0.028), smoking (P=0.007), high-density lipoprotein cholesterol (HDL; P=0.045), ischemic heart disease (P=0.002), antihypertensive agents (P=0.036) and statin use (P=0.016) between the recurrent group and non-recurrent group. Cox regression analysis showed that irregular use of statins (RR=0.410, P=0.043), smoking (RR=2.253, P=0.043), HDL (RR=0.327, P=0.029), and ischemic heart disease (RR=8.566, P<0.001) were correlated with recurrent ischemic stroke. **Conclusion** The first-episode patients with irregular use of statins, low HDL levels, smoking and ischemic heart disease are at higher risks for having ischemic stroke recurrence.

Keywords: cerebral infarction; recurrent stroke; risk factor

调查显示,我国每12 s就有1人发生卒中,每21 s就有1人死于卒中,每年新发脑血管病患者约270万,且呈逐年上升的趋势,尤其是在农村地区;西方国家发病率比国内低,但仍是高发疾病,如美国每40 s就有1人发生卒中,其中缺血性卒中占87%[1]。缺血性脑卒中复发率高,西方国家卒中登记处先前的研究报告显示卒中后5年内累计复发率为17%~30%[2-3]。尽管缺血性中风有多种病因或危险因素,但动脉粥样硬化是其主要的致病因素,特别是在50岁以上的人群中[4]。进展性动脉粥样硬化不稳定斑块的破裂可能导致动脉到动脉栓塞,动脉硬化闭塞或严重狭窄而无有效的侧支循环可能导致脑低灌注,甚至梗死。动脉粥样硬化可以影响颅外和颅内大动脉以及较小的穿支动脉。在这些小动脉硬化性疾病可能导致腔隙性脑梗死。心源性栓塞导致缺血性卒中,最常见于房颤患者,通常是继发于动脉粥样硬化的缺血性心脏病的间接结果。

最新中国缺血性卒中亚型分类中大动脉性粥样硬化型卒中为临床常见脑梗死类型,其临床症状重,预后差,复发机率高[5]。相比于颅内中小动脉,大动脉具有更

为丰富的脂质内膜结构,当迁移到内膜下的吞噬细胞吞噬大量的脂质后,将演变成泡沫细胞,大量的泡沫细胞沉积血管壁,形成了粥样硬化,导致血管壁脆性增加、血管狭窄、不稳定斑块形成,这大大提高了缺血性卒中的发生及再发的风险[6-7]。因此,在治疗缺血性脑血管病以及预防再发时,对潜在的大动脉粥样硬化性血管疾病相关的危险因素进行干预是非常重要的[8]。目前对大动脉粥样硬化卒中危险因素有较多研究,如王炎强等[9]分析了大动脉粥样硬化首发急性缺血性卒中的危险因素及分布特点,认为引起颅内动脉粥样硬化性狭窄相关因素有代谢综合征及及载脂蛋白B/载脂蛋白A1的比率变化,由此引起的首发脑梗死的危险因素在前后循环中有些差异,在后循环脑梗死中,与代谢紊乱相关指标密切相关。张广波等[10]比较了大动脉粥样硬化狭窄性脑梗死与小动脉闭塞性脑梗死危险因素有无不同,结果发现糖尿病和年龄是大动脉粥样硬化狭窄性脑梗死的独立危险因素。段振鹏等[11]分析了大动脉粥样硬化患者脑白质疏松的相关危险因素,认为年龄、高血压、糖尿病、狭窄或闭塞动脉数是高危因素。而在大动脉粥样硬化卒中的神经系统损害中,常与高血压、入院时的神经系统及影像学上血管狭窄程度及损害数量有关[12],另外也有研究观察了用他汀类药物预处理对大动脉粥样硬化性脑卒中微栓子形成的影响,发现他汀类药物可以剂量依赖性地减少微栓子的形成[13]。虽然有许多文献报道了大动脉粥样硬化的脑卒中危险因素的分析,大多关注点是在首发脑卒中及卒中的临床预后,而少有对再发性卒中的危险因素评估的报道。因此,本研究对影响大动脉粥样硬化脑梗死复发的可能危险因子进行相关分析,为进一步采取相应的干预手段预防脑梗死再发提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

纳入标准:根据全国第4次脑血管病会议颁布的《脑血管疾病分类》来制定的缺血性脑卒中诊断标准;年龄≥18岁;发病时间少于7 d;影像学相关资料完整,并证实缺血性病灶存在。

排除标准:(1)在溶栓时间窗内;(2)头颅CT提示为脑出血;(3)既往有颈动脉内膜切除术或颈动脉支架植入术史;(4)既往有缺血性中风病史;(5)严重心、肝、肾功能不全。

连续入组2012年12月~2014年1月我院收治的首发急性缺血性卒中,且病因分型考虑为大动脉粥样硬化型[14]的患者256例,其中男178例、女78例,年龄62±12岁。患者自发病至入院治疗不超过7 d,所有患者经CT及MR弥散序列证实为脑梗死。脑卒中严重程度采用国立卫生研究院卒中量表评估。1位研究护士(不知患者的影像资料)在患者入院7 d内收集入院资料、人口统计资料和既往病史,以及完整的检测检查结果。终点事件为半年内首次缺血性卒中复发,既出现新的神经功能缺损症状,持续至少24 h(由CT/MR证实)。将256例入组患者按照是否发生终点事件分为缺血性卒中复发组和非复发组。本研究经院伦理委员会讨论并通过,所有患者或家属签知情同意书。

1.2 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件。比较两组患者入院时的临床资料,包括包括性别、年龄、糖化血红蛋白、血脂(甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)、同型半胱氨酸、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病)、吸烟史、饮酒史、是否连续服用抗血小板/调血脂/抗高血压/糖尿病药物、有无参加家务劳动及睡眠质量。组间比较采用独立样本t检验,非正态分布计量资料比较用Kruskal-Wallis或Mann-Whitney U检验,计数资料比较用卡方检验或Fisher检验。将单因素方差分析中$P<0.2$的观察指标纳入Cox回归模型(Enter法)以确定急性大动脉粥样硬化性脑梗死患者卒中复发的影响因素,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

256例急性缺血性卒中患者中,30例(11.7%)复发,为脑梗死复发组,该组平均年龄为60岁,其中男性患者22例(73.3%),高血压患者24例(80.0%),糖尿病患者14例(46.7%),吸烟患者16例(53.3%),伴随冠状动脉粥样硬化性心脏病5例(16.7%)。两组患者临床资料比较见表1。单因素方差分析提示,复发组中吸烟、饮酒及合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者比例高于无复发组,而服用他汀类及抗高血压药物患者比例低于无复发组($P<0.05$)。$P<0.2$的观察指标包括年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、饮酒、吸烟、服用他汀类及抗高血压药物、家务劳动及合并冠心病。Cox回归分析结果显示,既往冠心病史(HR=8.566, 95% CI 2.866~25.600, $P<0.001$)、高密度脂蛋白水平(HR=0.327, 95% CI 0.120~0.893, $P=0.029$)、吸烟(HR=2.253, 95% CI 1.026~4.951, $P=0.043$)及他汀类药物治疗(HR=0.410, 95%CI 0.180~0.937, $P=0.034$)是复发性缺血性卒中的独立预测因素(表2)。

3 讨论

经典的缺血性脑卒中复发的危险因素有心源性疾病、高血压、糖尿病、吸烟、脂代谢紊乱等[15],这些因素是针对所有血管性病变,目前对大血管性病变的危险因素的研究较少。本研究只针对大动脉粥样硬化性脑梗死

表1 脑梗死复发组与无复发组临床资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical data between recurrent group and non-recurrent group

Characterisitcs	Recurrent group	Non-recurrent group	*P*
Age (year)	59.77±11.50	62.99±11.66	0.155
Cholesterol (mmol/L)	4.34±1.03	4.74±1.41	0.135
Triglyceride(mmol/L)	1.85±0.94	1.72±1.24	0.578
High density lipoprotein (mmol/L)	1.01±0.31	1.17±0.43	0.045
Low density lipoprotein (mmol/L)	2.59±0.80	3.01±1.16	0.053
Glycosylated hemoglobin (%)	7.34±2.37	6.83±1.61	0.266
Female [*n* (%)]	8 (26.7)	70 (31.0)	0.631
Diabetes [*n* (%)]	14 (46.7)	96 (42.5)	0.664
Antiplatelet drugs [*n* (%)]	23 (76.7)	193 (85.4)	0.217
Antihypertensive drugs [*n* (%)]	13 (43.3)	143 (63.3)	0.036
Statins [*n* (%)]	20 (66.7)	191 (84.5)	0.016
Diabetes drugs [*n* (%)]	10 (33.3)	82 (36.3)	0.752
Housework [*n* (%)]	6 (20.0)	81 (35.8)	0.086
sleep quality (good) [*n* (%)]	24 (80.0)	190 (84.1)	0.572
Hypertension [*n* (%)]	24 (80.0)	158 (69.9)	0.253
Hyperlipidemia [*n* (%)]	14 (16.7)	97 (42.9)	0.698
Hyperhomocysteinemia [*n* (%)]	10 (33.3)	81 (35.8)	0.788
Smoking [*n* (%)]	16 (53.3)	65 (28.8)	0.007
Alcohol consumption [*n* (%)]	5 (16.7)	13 (5.8)	0.028
Coronary heart disease [*n* (%)]	5 (16.7)	8 (3.5)	0.002

表2 急性缺血性卒中患者脑梗死复发影响因素的Cox回归分析

Tab.2 Cox regression analysis of the factors associated with recurrence of cerebral infarction in patients with acute ischemic stroke

	B	SE	Wald	*P*	HR	95.0%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
Age	-0.027	0.017	2.561	0.110	0.973	0.942	1.006
Cholesterol	-0.127	0.221	0.332	0.564	0.881	0.571	1.357
Low density lipoprotein	-0.221	0.296	0.555	0.456	0.802	0.449	1.433
High density lipoprotein	-1.117	0.512	4.759	0.029	0.327	0.120	0.893
Housework	-0.777	0.478	2.636	0.104	0.460	0.180	1.175
Coronary heart disease	2.148	0.559	14.783	<0.001	8.566	2.866	25.600
Smoking	0.812	0.402	4.092	0.043	2.253	1.026	4.951
Alcohol consumption	0.823	0.530	2.411	0.121	2.278	0.806	6.441
Statins	-0.890	0.421	4.473	0.034	0.410	0.180	0.937
Antihypertensive drugs	-0.292	0.422	.477	0.490	0.747	0.326	1.709

复发的危险因素进行分析，结果表明，大血管粥样硬化性脑梗死复发的高危因素主要是既往冠心病史、高密度脂蛋白水平、吸烟及非正规的他汀类药物治疗。与经典的危险因素比较发现，心脏疾病、脂质代谢、吸烟等是它们的共同点，而糖尿病在大动脉粥样硬化性脑卒中复发中不是独立危险因素，可能的原因是糖尿病血中持续性

高糖与大分子蛋白等物质在非酶促条件下形成不可逆的晚期糖基化终末产物,该产物主要沉积于中小血管壁内,引起的病变主要在中小血管[16]。但其确切的机制尚需进一步探讨。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)及缺血性脑梗死患者由于在病因学及动脉粥样硬化发病机制上多有雷同,多个研究发现缺血性脑梗死复发患者中合并冠心病比例升高,与本研究一致,故冠心病也认为是缺血性脑梗死复发的独立危险因素[17]。研究表明缺血性脑梗死复发类型以大动脉粥样硬化为主,在症状性颈内动脉重度狭窄者,由经颅多普勒检出的微栓子信号在校正了卒中危险因素后与缺血性卒中的复发仍有明显的相关性,提示不稳定斑块在缺血性卒中复发的重要角色[18]。既往研究也表明高密度脂蛋白水平高的患者冠心病的患病风险相对较低[19],通过提高高密度脂蛋白可减少冠脉事件的发生率[20]。与首发缺血性卒中相比,低密度蛋白水平更多与大动脉粥样硬化性脑梗死复发密切相关[21]。近年来,越来越多的证据表明血脂异常,尤其是高密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇在血管动脉粥样硬化的发病机制中起着重要作用[22]。多项研究数据也支持血脂异常对闭塞性大动脉粥样硬化疾病的影响更大[23]。此外,本研究结果表明,在复发组他汀类药物使用不规范的例数明显高于非复发组,Cox回归分析也表明,他汀类药物的不规范使用与卒中复发密切相关,它是影响本组患者预后的重要因素。他汀类药物长期治疗可以减少复发卒中的进展,延缓动脉粥样硬化,甚至减少动脉粥样硬化的狭窄程度[24]。

在生活方式方面,吸烟、饮酒、肥胖、缺乏运动等不良生活方式与缺血性卒中复发呈正相关性,在中青年发生急性缺血性脑梗死患者中多有以上不良生活方式[25],其危害在于以上长期的不良生活习惯往往伴随代谢综合症及高尿酸血症,通过激活炎症反应、继发血管舒缩障碍、凝血异常以及刺激RAS系统,从而导致动脉粥样硬化、冠心病以及卒中复发[26-27]。有研究表明虽然不同种族对吸烟的敏感性不同[28],但可以明确的是吸烟为脑血管疾病的重要危险因素之一[29-30],然而吸烟是否影响缺血性卒中的复发,尚鲜见报道。本研究发现,在队列研究中,即使调整了患者其他传统危险因素之后,吸烟与缺血性卒中的复发也是密切相关的。少数以往的研究也表明吸烟与大动脉粥样硬化性缺血性卒中的复发具有相关性[21, 31],因此,卒中后的患者更要做好健康生活方式的宣传工作,从而减少卒中复发。

综上,正规的二级预防药物治疗中依然要注意病因的控制以及保持良好的健康的生活方式。对缺血性脑血管病患者应针对病因及发病机制制定个体化的治疗方案,同时要加强宣传教育,帮助患者建立合理的生活方式,戒烟酒、合理膳食、适当进行规律的锻炼,保持良好的生活习惯。

参考文献:

[1] Roger VL, Go AS, Lloyd DM, et al. Heart disease and stroke statistics-- 2012 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2012, 125(1): e218-20.

[2] Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, et al. Ischemic stroke subtypes : a population- based study of functional outcome, survival, and recurrence[J]. Stroke, 2000, 31(5): 1062-8.

[3] Saber H, Thrift AG, Kapral MK, et al. Incidence, recurrence, and long-term survival of ischemic stroke subtypes: a population-based study in the Middle East[J]. Int J Stroke, 2017, 12(8): 835-43.

[4] Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the antiplatelet therapy in combination with recombinant t- PA thrombolysis in ischemic stroke trial[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3080-2.

[5] 中国卒中学会科学声明专家组. 症状性颅内外动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范--中国卒中学会科学声明[J]. 中国卒中杂志, 2017, 27(1): 64-71.

[6] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 709-21.

[7] Kolodgie FD, Yahagi K, Mori H, et al. High- risk carotid plaque: lessons learned from histopathology[J]. Semin Vasc Surg, 2017, 30(1): 31-43.

[8] Kim YD, Song D, Nam HS, et al. Increased risk of cardiovascular events in stroke patients who had not undergone evaluation for coronary artery disease[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(1): 114-22.

[9] 王炎强, 孙绍洋, 张炳俊, 等. 大动脉粥样硬化性首发急性缺血性卒中的危险因素与分布特点[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(4): 222-7.

[10] 张广波, 于 凯, 冀瑞俊, 等. 大动脉粥样硬化狭窄性脑梗死的危险因素分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(1): 77-80.

[11] 段振鹏, 代成波, 张玉虎, 等. 大动脉粥样硬化性卒中患者脑白质疏松危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(9): 449-53.

[12] Yamamoto N, Satomi J, Yamamoto Y, et al. Risk factors of neurological deterioration in patients with cerebral infarction due to Large-Artery atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(8): 1801-6.

[13] Safouris A, Krogias C, Sharma VK, et al. Statin pretreatment and microembolic signals in large artery atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(7): 1415-22.

[14] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke, definitions for use in a multicenter clinical trial[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.

[15] Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11(11): 437-50.

[16] Walcher D, Marx N. Advanced glycation end products and C-peptide- modulators in diabetic vasculopathy and atherogenesis[J]. Semin Immunopathol, 2009, 31(1): 103-11.

[17] Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal

Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(8): 913-20.

[18] Fu J, Tang J, Yang J, et al. Adding computed tomography and transcranial doppler findings to the ABCD2 score to predict long-term risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke [J]. Eur J Neurol, 2015, 22(3): 520-6.

[19] Ito T, Arima H, Fujiyoshi A, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: Nippon Data 90[J]. Int J Cardiol, 2016, 220 (19): 262-7.

[20] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1217-27.

[21] Stekkinger E, Scholten R, van der Vlugt MJ, et al. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study[J]. BJOG, 2013, 120(8): 979-86.

[22] Andrews AM, Muzorewa TT, Zaccheo KA, et al. Cholesterol enrichment impairs capacitative calcium entry,eNOS phosphorylation& shear stress-induced no production[J]. Cell Mol Bioeng, 2017, 10(1): 30-40.

[23] Wang IK, Liu CH, Yen TH, et al. Cholesterol levels are associated with 30-day mortality from ischemic stroke in dialysis patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(6): 1349-56.

[24] Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2016, 316(19): 2008-24.

[25] Lee PN, Thornton AJ, Forey BA, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in never smokers: an updated review with Meta-Analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (1): 204-16.

[26] Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, et al. Association of secondhand smoke with stroke outcomes[J]. Stroke, 2016, 47(11): 2828-35.

[27] Deijle IA, Van Schaik SM, Van Wegen EE, et al. Lifestyle interventions to prevent cardiovascular events after stroke and transient ischemic attack: systematic review and Meta-Analysis[J]. Stroke, 2017, 48(1): 174-9.

[28] O'neal WT, Judd SE, Limdi NA, et al. Differential impact of risk factors in blacks and whites in the development of atrial fibrillation: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study[J]. J Racial Ethn Health Disparities, 2017, 4(4): 718-24.

[29] Fukui S, Imazeki R, Amano Y, et al. Common and specific risk factors for ischemic stroke in elderly: Differences based on type of ischemic stroke and aging[J]. J Neurol Sci, 2017, 380(9): 85-91.

[30] Kaisar MA, Villalba H, Prasad S, et al. Offsetting the impact of smoking and e-cigarette vaping on the cerebrovascular system and stroke injury: Is Metformin a viable countermeasure[J]? Redox Biol, 2017, 13(6): 353-62.

[31] 冯社军, 刘 鸣, 李卫征, 等. 脑卒中患者复发及其影响因素研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 983-5.